

Translation of Japanese Patent Unexamined  
Publication No. 58 - 189118

---

Patent Application                    No. 57 - 73731  
Date of Patent Application    30th April, 1982  
Publication No.                    58 -189118  
Publication date                    4th November, 1983

CLAIM :

A preparation for nasal administration comprising physiologically active polypeptide and cyclodextrin.

⑩ 日本国特許庁 (JP)  
 ⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開  
 昭58—189118

⑪ Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	厅内整理番号	⑬ 公開 昭和58年(1983)11月4日
A 61 K 37/02		7138—4C	
// A 61 K 9/00		7057—4C	発明の数 1
37/24		7138—4C	審査請求 未請求
37/26		7138—4C	
37/34		7138—4C	
45/02		7043—4C	

(全 7 頁)

④ 経鼻投与製剤

② 特 願 昭57—73731	⑦ 発 明 者 矢敷孝司
② 出 願 昭57(1982)4月30日	宝塚市泉ガ丘20番18号
⑦ 発 明 者 平井真一郎	⑦ 出 願 人 武田薬品工業株式会社
京都市下京区油小路通正面下ル	大阪市東区道修町2丁目27番地
玉本町201番202番合地	⑧ 代 理 人 弁理士 松居祥二
⑦ 発 明 者 岡田弘晃	

明細書

- 1. 発明の名前  
経鼻投与製剤
- 2. 特許請求の範囲  
生理活性を有するポリベブナドとシクロデキストリンとを含有する経鼻投与製剤。
- 3. 発明の詳細な説明  
本発明は、生理活性を有するポリベブナドとシクロデキストリンとを含有する経鼻投与用ポリベブナド製剤に関する。

従来、親水性が強く油水分配率の小さい医薬化合物は消化管から吸収されないか、極めて吸収され難いことが知られている。生理活性を有するポリベブナドは一般に親水性が強く油水分配率が小さばかりでなく、消化管内あるいは消化管壁の酵素により加水分解をうけるため、消化管からの吸収はきわめて困難である。したがつて充分な効果を期待するためには、これら生理活性を有するポリベブナドの投与は注射剤投与に限られていた、しかし注射による投与は専門家に限られる上に、

被投与者に疼痛を伴うので、殊に連続投与時ににおいては、より簡便で適用し易い製剤が望まれる。

一方、シクロデキストリンは環状のオリゴ糖であり分子中に親水性の空間をもつ单分子的ホスト分子として脂溶性薬物と包接化合物を生成し、薬物の溶解度の上昇、安定化、生物学的利用率(バイオアベイラビリティー)の向上、苦味の軽減等の効果を示すことが良く知られているきわめて安全性の高い化合物である(薬学雑誌第101巻第857頁(1981年))。しかしどシクロデキストリンは生理活性を有するポリベブナドのような水溶性薬物とは包接化合物をつくることはなく、今までこれら医薬品の粘膜吸収促進剤として検討されたことはまつたくなかつた。

本発明者は、かかる消化管吸収性に乏しい生理活性を有するポリベブナドの臨床効果を有効に発揮させるべく、バイオアベイラビリティを改善する製剤について検討研究した結果、既にポリベブナドに、それらと相互作用がほとんどないシクロデキストリンを併用することにより、経鼻投与に

において該ボリペプチドの吸収が著しく増大することを見出し、これに基づいてさらに研究した結果本発明を完成した。

本発明は、生理活性を有するポリペプチドとシクロデキストリンとを含有する経鼻投与剤である。

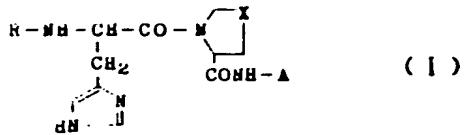
本発明で用いられる生理活性を有するポリペプチドとしては、2以上ペプチドを構成するものが挙げられる。該ボリペプチドは、親水性が強く油水分配率の小さいものが挙げられる。さらに詳しくはオクタノール-水間の油水分配率が約0.1以下のものが挙げられる。該ボリペプチドとしては、分子量約200~60000のものが好ましい。

該生理活性を有するポリペプチドの具体例としてはたとえば、L-ビログルタミル-L-ヒスチジル-L-アロリンアミド(サイロトロピン・リリーゼィング・ホルモン；以下、「TRH」と略称する。)またはこれらの塩、特に巣石鹼塩(特開昭50-121273号公報参照)や、式(1)

で表わされた化合物を「DN-1417」と称する。

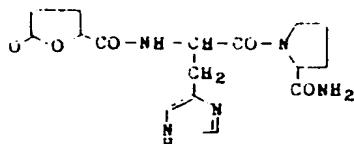
さらに、該ボリペプチドとしては、黄体形成ホルモン放出ホルモン(以下、「LH-RH」と略称する。)、またはこれと同様の作用を有する同族体であつて、式(1)

(Pyr)Glu-R<sub>1</sub>-Trp-Ser-R<sub>2</sub>-R<sub>3</sub>-R<sub>4</sub>-Arg-Pro-R<sub>5</sub> (1)  
(R<sub>1</sub>はHis,Tyr,Trpまたはp-NH<sub>2</sub>-Phe,R<sub>2</sub>はTyrまたはPhe,R<sub>3</sub>はGlyまたはD型のアミノ酸残基,R<sub>4</sub>はLeu,IleまたはNle,R<sub>5</sub>はGly-NH-R<sub>6</sub>(R<sub>6</sub>はDまたは水酸基を有しまたは有しない低級アルキル基)またはNH-R<sub>6</sub>(R<sub>6</sub>は前記と同義義)を示す。)で表わされるポリペプチドまたはその塩が挙げられる(米国特許第3,853,837,同第4,008,209,同第3,972,859,英國特許第1,423,083,プロシードイングズ・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)第78巻第6509~6512頁(1981年)参照)。



[式中、Aは水素、アルキル、アフルキル、アルコキシアルキル、ハイドロキシアルキルまたはアルコキシを示す。Rは

し、Xは-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-S-を示す。Rおよびその他の構成アミノ酸残基の各々は、L体、D体またはラセミ体のいずれであつてもよい。)またはその塩(特開昭52-116465号公報参照)で表わされるポリペプチドが挙げられる。なお、本明細書においては、上記式(1)で表わされる化合物中、下式



上記式(1)において、R<sub>3</sub>で示されるD型のアミノ酸残基としては、たとえば炭素数が9までD-α-レ-アミノ酸(例、D-Leu,Ile,Nle,Val,Nval,Abu,Phe,Phg,Ser,Thr,Met,Ala,Trp,a-Albuなどがあげられ、それらは適宜保護基(例、L-アブチル、L-ブロキシ、L-ブロキシカルボニルなど)を有していてもよい。勿論ペプチド(1)の酸塩、金属錯体化合物もペプチド(1)と同様に使用しうる。

式(1)で表わされるポリペプチドにおけるアミノ酸、ペプチド、保護基等に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biological Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものとし、また、アミノ酸に関し光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければし体を示すものとする。

なお、本明細書においては、上記(1)式においてR<sub>1</sub>=His, R<sub>2</sub>=Tyr, R<sub>3</sub>=D-Leu, R<sub>4</sub>=Leu, R<sub>5</sub>=NHCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>であるポリペプチドを「TAP-144」と称する。

ニン、サブスタンスP、キヨクトルフィン、神経成長因子などが挙げられる。

本発明で用いられるシクロデキストリンとしては、デンプンを酸またはアミラーゼで加水分解して得られる種々のシクロデキストリンの外シクロデキストリン誘導体などが挙げられる。

該シクロデキストリンとしては、たとえば $\alpha$ (重合度6)、 $\beta$ (重合度7)、 $\gamma$ (重合度8)のものが挙げられる(フアルマシア Vol. 16, No. 1 (1980), 薬字録 Vol. 101, (10), 857-873 (1981), 特公昭53-31223号公報参照)。

該シクロデキストリン誘導体としては、たとえばトリ- $\alpha$ -メチルシクロデキストリン(ケミカル・ファーマシクティカル・ブレイン(Chemical & Pharmaceutical Bulletin)第28巻 1552-1558頁(1980)参照)、トリアミノシクロデキストリン(アンゲバンテ・ヘミー・インターナショナル・エディション・イン・イングリッシュ(Angewandte Chemie : International Edition in English), 第19巻, 第344-

362頁(1980年)参照。)などが挙げられる。本発明で用いられるシクロデキストリンとしては、 $\alpha$ -シクロデキストリンが特に好ましい。

本発明の經鼻投与製剤は自体公知の方法に従つて製造し得る。たとえば少量のpH調整剤、防腐剤あるいは増粘剤(例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸塩化物、ビニール塩化物など)あるいは賦形剤が添加される。

本発明の經鼻投与用ペリベプチド含有製剤は固状、液状あるいは半固状のものに成形される。固状の場合には、上記の各成分を混合し単なる粉状の組成物としてもよいが、凍結乾燥品としてもよく、粒子径約20~250ミクロンにあるものが良い。液状の場合は、水溶液、水性懸濁剤あるいは油性懸濁剤のものが良い。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤あるいは軟こう剤のものが良い。

製剤中の各成分の割合は、固状の場合には、製剤中のペリベプチドは約0.005~50%、さらに好ましくは約0.01~30%であり、シクロデキストリンは約2~99.995%であ

る。さらに好ましくは約5~99.99%である。液状あるいは半固状の場合には、製剤中のペリベプチドの量は、約0.01~50%であり、シクロデキストリンの量は、約0.5~50%であり、さらに好ましくは約1~30%である。

固状製剤は自体公知の方法により製造し得る。たとえば、ミキサーにシクロデキストリンおよびさらに必要な場合には、賦形剤を加え混合したものに、該ペリベプチドを少量の水に溶解したものを徐々に加え練合を起こす。その後これを適当な温度、真空下で乾燥し、乾燥物を粉碎し固状製剤を得る。あるいは該ペリベプチドおよびシクロデキストリンさらに必要な場合には賦形剤の混合末に水を加え完全に溶解したのち、凍結乾燥あるいはスプレードライにより脱水乾燥し、乾燥物を適当に粉碎し固状製剤を得る。

該賦形剤としてはたとえば、グルコース、マニトール、イノシトール、蔗糖、乳糖、ソラクトース、でんぶん、コーンスターク、歯粉甘セルロー

ス、ハイドロオキシプロピルセルロース、ハイドロオキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルビロリドンなどがあげられる。

液状剤の製造法としては自体公知の手段に従つて製造することができる。たとえば経鼻投与用水性液剤は、該ボリペプチドおよびシクロデキストリンを水、緩衝液、含水溶液に溶解、懸濁あるいは乳化することによつて製造できる。また、経鼻投与用油性懸濁剤は該ボリペプチドとシクロデキストリンとを油性基剤に懸濁あるいは乳化することによつて製造できる。該緩衝液としてはたとえばゼーレンゼン (Sörensen) 緩衝液 (Ergeb. Physiol. 12, 393 (1912))、クラークルバース (Clark-Luba) 緩衝液 (J. Bact. 2, (1), 109, 191 (1917))、マクルベイン (MacIlvaine) 緩衝液 (J. Biol. Chem. 49, 183 (1921))、ミカエリス (Michaelis) 緩衝液 (Die Wasserstoffionenkonzentration, p. 186 (1914))、コルソフ (Kolthoff) 緩衝液 (Biochem. Z. 179, 410 (1926))などが挙げられる。

れる酸としては、たとえば無機酸（例、塩酸、水酸、リン酸、炭酸、重炭酸など）、アミノ酸あるいは有機酸（例、モノカルボン酸、オキシカルボン酸、ポリカルボン酸）などが挙げられ、塩基としてはたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウムなどが挙げられ、緩衝液としては前記した緩衝液と同様のものが挙げられる。

該水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類（例、トウガカントガム、アカシヤガム、カラヤガム、アイルランド苔、グアヤクガム、キサンタンガム、ローカストビーンガム等）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等）、アクリル酸重合体（例、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸等）、ビニール重合体（例、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシポリメチレン等）、合成多糖類（例、ポリショークロース、ポリグルコース、ポリラクトース等）、でんぶん、デキストリン、ベタナム、アルギ

油性基剤としては、例えばゴマ油、オリーブ油、トクセロコシ油、大豆油、綿実油、落花生油、クノリン、ワセリン、パラフィン、アイソバー、シリコン油、さらに炭素数6ないし30の脂肪酸あるいはそれらのグリセリンまたはアルコールのエステルなどがあげられ、これらを単独で使用しても2種以上を混合して用いても良い。

半固状剤の製造法としては自体公知の手段に従つて、水性または油性のゲル剤あるいは軟こう剤を製造することができる。たとえば経鼻投与用水性ゲル剤はシクロデキストリンの水溶液または水性懸濁液を調製し、これに必要あればpH調整剤、防腐剤等を加える。この溶液を二分し、その一方に水性ゲル基剤を溶解または分散させ、適度に加温あるいは冷却して安定なゲルを形成させる。他方の溶液に該ボリペプチドを溶解し、両者を均一に混合して水性ゲル剤を製造しうる。

上記におけるpHの調整は、たとえば酸・塩基・緩衝液などを製剤の製造工程中に添加することにより行なうことができる。pHの調整に用いらる硫酸ソーダ等があげられる。これらの基剤は適宜、2種以上の混合物としても使用しうる。

経鼻投与用油性軟こう剤は、加熱溶解した油性基剤にシクロデキストリンおよび該ボリペプチドを均一に分散し搅拌しながら冷却することによつて製造できる。油性基剤としては、前記したそれと同様のものが挙げられる。

経鼻投与用剤に防腐剤を添加してもよく、該防腐剤としてはたとえば、パラオキシ安息香酸エチル剤、フェノール、クレゾール等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニチルエチルアルコール、アロビレンジリコール等のアルコール剤、塗化ベンザルコニウム、塗化ベンゼトニウム等の逆性石けん、安息香酸、ソルビン酸、アヒドロ酢酸、亜硫酸およびそれらの塩、亜硫酸水素ナトリウム等の酸あるいはその塩を用いることができる。

本発明の経鼻投与剤を投与する方法としては、固状剤の場合は、粉末を充填したカプセルを、針を備えた専用のスプレー器具にセットして針を貫

生物学的利用率 (bioavailability) を得ることができる。

2) 投与時の疼痛がなく、簡便に生理性を有するボリペアチドを投与しうる。

3) 連続多回投与の必要な場合には、患者自ら容易に投与でき自宅療法が可能になる。

4) 吸収促進剤として用いたシクロデキストリンは、無味、無臭で毒性も少なく、粘膜刺激性もほとんどみとめられないので、多回投与してもきわめて安全な製剤を製することができます。

以下、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下において濃度を表わすパーセントは、重量/容積パーセント (W/V%) を表わす。

#### 実験例1

1.6時間経過させた体重約250gのSDR米雄性ラット（各群3匹以上）をヘントバルビタール麻酔をし、インダーアシヨナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス (International Journal of Pharmaceutics) 第7巻第317頁

組させ、それによりカプセルの上下に微小な孔を開け、次いで空気をゴム球で送りこんで粉末を鼻腔内に噴出させる方法などが挙げられる。

液状製剤の場合、製剤を点滴容器、スプレー容器およびこのような液剤を鼻腔内に適用するのに適した向従な容器に入れ、鼻腔内に滴下あるいは噴霧投与する方法などが挙げられる。

半固状製剤の場合、製剤をチューブに充填し投与時にナユープの口にアブリケーターを付け直接鼻腔内に投与するか、あるいは鼻腔内挿入具を用いそれに製剤を一定量取つて鼻腔内に投与する方法などが挙げられる。

ボリペアチドの投与量は、種類あるいは疾患の状態により異なるが、製剤の量としては1回あたり固状製剤の場合は約5mg～100mg、液状製剤の場合は約0.05mg～0.5mg、半固状製剤の場合は約50mg～500mgが適当な範囲である。

本発明は下記の特徴を有する。

1) 消化管吸収性に乏しい生理活性を有するボリペアチドを注射以外の投与経路から投与し、高い

(1981年)に記載の方法に従い、経鼻投与のための手術を施した後、マイクロビベットで0.1mg/kgの容量のインスリン投与液を外鼻孔より直接鼻腔内に投与し、経時的に尾静脈より採血し、血糖値を測定した。

なおインスリン投与液としては、ブタインスチン10Uあるいは20U（約0.2mgあるいは0.8mg）と、α-、β-あるいはアーシタロデキストリンを0mg～10mg〔0～10%に相当〕をpH 7.4等張緩衝液0.1mlに溶解したものを使いた。ただし、アーシタロデキストリンの場合は溶解度が約1.8%であるのでそれ以上の濃度の時には懸濁液として投与した。

対照としてインスリンを静脈内投与した後、同時に血糖値を測定した。

結果を表-1に示す。表-1に示す通り、α-、β-またはアーシタロデキストリンの添加により、無添加の場合に比べ、著しい血糖低下を認め、インスリンが有効に鼻粘膜から吸収されていることがわかる。

表-1 フットにインスリンを経鼻投与したものの血糖値の変化

投与方法	インスリンの投与量	シクロデキストリンの種類と濃度	血糖値の変化(%)			
			投与前	1hr	2hr	
対照	U/kg					
	5	-	100	29.6	31.6	41.7
	10	-	100	93.7	99.3	103.0
本発明	20	-	100	92.4	90.6	99.9
	10	α, 3%	100	73.5	59.7	62.9
	10	α, 5%	100	59.4	46.8	54.4
免	10	α, 10%	100	33.8	24.8	30.3
	20	α, 5%	100	64.3	38.1	47.9
	10	β, 10%	100	62.5	48.6	49.7
明	10	β, 10%	100	80.0	81.0	74.2
	10	γ, 10%	100	80.0	81.0	74.2

#### 実験例2

<sup>14</sup>C-DN-1417の2mg/kg相当量とα-シクロデキストリン5mg(5%相当量)とを0.1mlの生理食塩水に溶解し、実験例1に示したと同じ方法でフット鼻腔内にマイクロビベットで0.1mlを投与し、経時的に尾静脈より採血し血漿中の

主放射活性を測定することにより血中濃度を求めた。比較実験として同一投与量の皮下投与およびムーシクロデキストリンを添加しないものの経鼻投与についても同様の実験をおこなつた。

表-2にその結果を示したが、本発明の製剤を経鼻投与することにより、ペプチドの吸収は著しく増大することが明らかとなり、皮下投与に対する生物学的利用率は約10%から約50%と5倍増大した。

表-2 フラットICDN-1417(2mg/kg)を経鼻投与したのちの血中濃度

投与方法	シクロデキストリン含量	血中濃度 μg/ml		
		1hr	2hr	4hr
対照皮下投与	-	2.3	1.6	0.76
本発明 経鼻投与	-	0.22	0.21	0.23
本発明 経鼻投与	4.5%	1.3	1.0	0.51

#### 実施例3

TAP-144の100μgとムーシクロデキストリン5mgを0.1mlの生理食塩水に溶解し、

#### 実施例4

アトインスリン5000U(約200mg)をpH 7.4の等張リン酸緩衝液8mlに溶解し、さらにムーシクロデキストリン500mgとタロロブタノール20mgとを加え完全に溶解したのち、生理食塩水で10mlの溶液とした。これを点滴容器に入れ、1回約0.1mlを噴霧投与する。

#### 実施例5

DN-1417 200mg、マンニトール200mgおよびムーシクロデキストリン200mgを純製水40mlに溶解し凍結乾燥した。得られた乾燥物を粉碎し約20~250ミクロンの粒子径の粉末とした。その内の30mgを4号のハードセラーナンカプセルに充填した。投与の際はこのカプセルを、カプセルに孔を開けるための針と空気を送るためのゴム栓のついた専用のスプレー用具にセットし、カプセルの両端に孔を開け次いでゴム栓を押して空気を送り先端より粉末を鼻腔内に投与する。

#### 実施例6

特開昭58-189118(6)

実施例1と同様の方法でフラットICD-1417(400μg)を鼻腔内に投与した(TAP-144の投与量は100μg/kgに相当する)。経時的に尾静脈より採血し、血清中のTAP-144をラジオイムノアッセイ法により定量した。比較実験として同一投与量を皮下投与あるいはムーシクロデキストリン無添加の製剤を経鼻投与したものについて同様に検討した。

表-3にその結果を示したが、本発明の組成物は経鼻投与することによりペプチドの吸収は著しく増大し、皮下投与に対する生物学的利用率は約20%から約70%と3.5倍増大することが明らかとなつた。

表-3 フラットICD-144(100μg/kg)を経鼻投与したのちの血中濃度

投与方法	シクロデキストリン	血中濃度 μg/ml			
		0.5hr	1hr	2hr	4hr
対照皮下投与	-	14.0	40.2	24.0	0.7
経鼻投与	-	3.2	3.9	3.5	3.9
本発明 経鼻投与	4.5%	32.1	30.3	16.4	6.8

メチルバラベン0.12%, アロビルバラベン0.01%を溶解したpH 7.4等張緩衝液16mlにムーシクロデキストリン1.9およびTAP-144の2.1を溶解し、これにメチルセルロース(メトローズ90SH 4000, 倍越化学株式会社製)200mgを加えよく搅拌し均一な粘稠溶液とし、緩衝液で全重量を20%とした。このもの100mgを経鼻投与用アブリケーターに充填し鼻腔内に投与する。

#### 実施例7

天然型LH-RH(一般式(1)において、R<sub>1</sub>=d18, R<sub>2</sub>=Tyr, R<sub>3</sub>=Gly, R<sub>4</sub>=Leu, R<sub>5</sub>=Gly-MH<sub>2</sub>であるペプチド)5.00mgとムーシクロデキストリン1.9とを乳鉢にとり、加熱溶解したラノリシン1.7を加えよく混合分散した。次に搅拌下ミグリオール812(ダイナミト・ノベル(Dynalit Nobel)社製、四ドイツ)を粉末に加え全重量を10%とし、油性懸濁剤とした。これをスピードのついた容器に入れ、毎回0.1mlを鼻腔内に直液投与する。

## 実施例5

エーシクロデキストリン50mgとエーインターフェロン100000U(ヒト白血球由来インターフェロン)を生理食塩水1mlに溶解し、溶液とした。これをスパイド付点鼻器に入れ、0.1mlを鼻腔内に投与する。

## 実施例6

グセブレツシン2mgとエーシクロデキストリン1mgを生理食塩水10mlに溶解し、メチルセルロース100mgを加えて粘稠な液とした。この内の0.2mlをアブリケーターにより直接鼻腔内に投与する。

## 実施例7

エンケファリン1.9とエーシクロデキストリン3.9を生理食塩水に溶解し溶液とした。これを噴霧器に入れ、毎回0.2mlを鼻腔内に噴霧投与する。

代理人弁理士 松居祥二

